

A propos des longues rémissions de l'anémie pernicieuse et de son diagnostic par la vitamine B 12 radioactive

T H È S E

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Georges PAPADIMITRIOU

D'

ATHÈNES (GRÈCE)

THÈSE N° 2527

GENÈVE
COOPÉRATIVE D'IMPRIMERIE
1957



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A propos des longues rémissions de l'anémie pernicieuse et de son diagnostic par la vitamine B 12 radioactive

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Georges PAPADIMITRIOU

D'

ATHÈNES (GRÈCE)

THÈSE N° 2527

GENÈVE
COOPÉRATIVE D'IMPRIMERIE
1957



La Faculté de Médecine de Genève, sur le préavis de Monsieur le Professeur G. BICKEL, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 3 décembre 1957.

Le Doyen : E. MARTIN.

Thèse No 2527

A mes parents,

A ma femme.

Que Monsieur le Professeur G. BICKEL trouve ici le témoignage de notre sincère reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Nos remerciements vont également au Docteur R. LASSERRE, chef de clinique adjoint, qui a dirigé nos recherches et corrigé ce travail.

INTRODUCTION

A quelques mois de distance nous avons eu l'occasion d'observer successivement, à la Clinique Médicale de l'Hôpital Cantonal, deux malades qui présentaient une rémission d'une durée inusitée d'une maladie de Biermer certaine, et cela malgré l'arrêt de toute thérapeutique anti-anémique.

Dans l'un des cas nous avons été en mesure de confirmer pleinement le diagnostic d'anémie pernicieuse au moyen du test à la vitamine B 12 radioactive. Notre patient du reste devait être emporté rapidement par une linite plastique.

L'autre malade, atteint de carcinome gastrique, est décédé trop tôt pour que nous ayons eu le temps de procéder chez lui à ce test.

Ces deux cas nous ont engagé à reprendre le problème des rémissions prolongées de la maladie de Biermer et le diagnostic de cette affection par le dosage sanguin de la vitamine B 12 et le test d'excrétion de cette vitamine rendue radioactive par le Cobalt 60.

En l'absence de tout signe clinique ou hématologique anormal et bien plus encore, malgré une thérapeutique intempestive aux extraits de foie sans qu'un diagnostic précis ait été posé, il est possible aujourd'hui d'affirmer une maladie de Biermer grâce à la vitamine B 12 radioactive.

Sans vouloir prétendre apporter des faits bien nouveaux sur la question du diagnostic de l'anémie pernicieuse en période de rémission, il nous a paru intéressant d'essayer de faire une mise au point de ce problème.

Par ailleurs nous chercherons à préciser la question des rémissions prolongées de Biermer, en nous fondant sur les abondantes données de la littérature médicale à cet endroit.

C'est là le double but que se propose cette étude.

HISTORIQUE

Si l'on est en général accoutumé à attribuer la paternité de l'anémie pernicieuse à Biermer, professeur allemand de l'Université de Zurich, à la suite des travaux qu'il y consacra entre 1868 et 1872, bon nombre d'auteurs anglais reconnaissent cet honneur à Addison qui, en 1865 déjà avait décrit une anémie pernicieuse, qu'il rattachait faussement du reste à une lésion surrénalienne.

Avant eux en fait Combe en 1824 et Flint en 1860 avaient suggéré une relation possible entre certaines anémies et des lésions du tube digestif, idée reprise par Fenwick en 1870.

Depuis lors de très nombreux travaux ont été consacrés à l'anémie pernicieuse, permettant d'en préciser la nosologie, le tableau sanguin et médullaire, le traitement, la pathogénie et le diagnostic, même au cours des rémissions.

Rappelons que son hyperchromie a été décrite par Hayem tandis que Sorensen en précisait la mégalocytose.

Si WHIPPLE a eu le mérite autour de 1925 de montrer la valeur de l'administration de foie à des chiens rendus anémiques par des soustractions répétées de sang, c'est MINOT et MURPHY qui en 1926 surent appliquer à l'homme les découvertes de WHIPPLE et changer ainsi totalement le pronostic, jusqu'alors fatal de l'anémie pernicieuse.

On ne tarda pas à voir que cette hépato-sensibilité sépare la maladie de Biermer des autres anémies idiopathiques et confirme indirectement son autonomie.

Puis ce sont les importants travaux de CASTLE en 1928 sur le rôle de l'estomac dans l'hématopoïèse et plus récemment ceux de RICKES et collaborateurs, presque en même temps que SMITH, sur le rôle de la vitamine B 12, découverte aux Etats-Unis par SHORB en 1947.

Enfin, nous le verrons, SCHILLING, en 1954 allait perfectionner le diagnostic de maladie de Biermer en mettant au point un test à la vitamine B 12 radioactive, obtenue pour la première fois par CHAIET et collaborateurs en 1950.

Nous avons parcouru près d'un siècle depuis la découverte de l'anémie pernicieuse. Nous sommes capables de la traiter efficacement. Nous pouvons en faire un diagnostic quasi irréfutable, même en période de rémission : nous ignorons cependant totalement encore son étiologie, malgré nos connaissances quant à sa pathogénie.

DESCRIPTION DES CAS

I. — M. P., ancien maçon, est hospitalisé à la Clinique Chirurgicale en 1946 pour une fracture du fémur, qui guérit sans complications. Il est alors âgé de 67 ans.

A l'occasion de ce premier séjour hospitalier, on découvre une anémie grave de type hyperchrome, avec 1.800.000 globules rouges par mm^3 et 38 % d'hémoglobine. Sans pousser les examens plus avant, on administre au malade des extraits de foie. L'anémie se corrige assez vite et six semaines plus tard on dénombre 3.670.000 hématies par mm^3 avec un index colorimétrique de 0,98.

Le patient rentre chez lui, mais, trop fruste pour comprendre la nécessité d'un traitement suivi, il cesse de se soigner, non sans se porter du reste parfaitement bien deux ans durant.

Dès l'automne 1948 cependant s'installent de l'inappétence, des nausées et des diarrhées intermittentes. En même temps il se plaint de dyspnée d'effort et de quelques malaises passagers. Il observe l'apparition de petits œdèmes malléolaires. Mais surtout il ressent une fatigue qui ne tarde pas à être intense, pendant que son teint pâlit notablement.

Les troubles sont assez graves pour nécessiter bientôt une hospitalisation à la Clinique Thérapeutique de l'Hôpital Cantonal.

Le patient présente un teint jaune paille caractéristique. La langue est assez bien papillée. Le transit baryté ne montre aucune lésion et il n'y a pas de sang dans les selles. Après absorption d'un repas-test d'Ewald, le liquide gastrique ne contient pas d'acide chlorhydrique libre et son acidité totale n'est que de 0,29 gr. p. mille.

L'examen du système circulatoire ne montre pas de modifications notoires. La tension artérielle humérale s'élève à 120/60 mm de Hg. L'électrocardiogramme est pratiquement normal.

Les poumons sont intacts et la radioscopie thoracique normale.

L'examen du système nerveux révèle une abolition des réflexes achilléens et une diminution de la pallesthésie des tibias et du bassin.

A l'ophtalmoscope on voit une petite hémorragie de la rétine gauche.

On pose un diagnostic clinique de maladie de Biermer que viennent confirmer les examens du sang et de la moelle osseuse. On dénombre en effet 1.070.000 globules rouges par mm^3 et 30 % d'hémoglobine, ce qui fait un index colorimétrique d'1,42. Les globules rouges montrent une anisocytose, une poïkilocytose et une polychromasie nettes. Leur diamètre est de 8 microns. Il y a quelques mégalo blastes dans le sang circulant. Le nombre des leucocytes et des plaquettes sanguines est diminué à 4.050 et 47.350 par mm^3 . La proportion des réticulocytes enfin est de 22. p. mille.

Dans la moelle osseuse les mégalo blastes sont très abondants et présentent les atypies classiques de l'anémie de Biermer. Par ailleurs la maturation des globules blancs est perturbée, avec présence de myélocytes géants dont les noyaux ont tendance à se segmenter. Les lymphocytes sont augmentés à 30 % et l'on note enfin une intense réaction réticulaire.

Il y a des traces d'urobiline dans les urines qui, par ailleurs, sont normales.

L'ictérus index est un peu augmenté à 13 et le taux du fer sérique est de 244 gamma p. cent.

Devant un tel tableau, clinique et hématologique, le diagnostic d'anémie de Biermer ne peut faire aucun doute.

Dès le début de sa troisième semaine d'hospitalisation le patient est traité par deux injections, à douze jours de distance, de 12 microgrammes de vitamine B 12.

On assiste alors à une amélioration remarquable et très rapide de son état : au bout de cinq jours déjà l'anorexie et l'asthénie disparaissent, avant même que l'anémie ne soit corrigée.

BICKEL et ses collaborateurs ont suivi quotidiennement l'hémo gramme de ce patient et ont pratiqué sept ponctions sternales après le début du traitement. En même temps ils dosaient plusieurs fois le fer sérique.

Il ressort de leurs recherches que la crise réticulocytaire s'est amorcée le troisième jour, tandis que la moelle se transformait 12 heures déjà après la première injection, montrant une importante prolifération mégalo blastique comportant six fois plus de mitoses qu'avant le traitement. Puis cette réaction s'efface, cédant à l'augmentation des érythro blastes, dès le quatrième jour.

La sidérémie passe de 195 gamma p. cent à 87 gamma en 24 heures.

Au bout d'une semaine l'anémie commence à se corriger et après 20 jours on compte 2.700.000 globules rouges avec un index colori-

métrique normal. Dès lors le traitement est poursuivi avec des extraits hépatiques et le malade quitte l'hôpital en bonne voie de guérison.

Un contrôle hématologique fait deux mois plus tard ne montre plus d'anomalies de la formule sanguine et du médullogramme.

Malgré les conseils qui lui sont prodigués, le patient ne tarde pas à cesser tout traitement. Ne l'aimant pas, il ne consomme même pas de foie. Il se porte du reste parfaitement bien et peut reprendre son métier de maçon.

Ce n'est qu'en février 1956, soit sept ans plus tard, que de nouveaux troubles apparaissent. M. P. ressent des douleurs qui, de l'épigastre, irradient à toute la cavité abdominale. En même temps il perd l'appétit et ne tarde pas à maigrir rapidement. Au début d'avril enfin, il se met à vomir à peu près tous ses repas et c'est alors qu'il entre à la Clinique Médicale de l'Hôpital Cantonal.

Il s'agit d'un homme de 77 ans, cachectique, ne pesant que 59 kg pour une taille de 165 cm. Son teint est un peu pâle, grisâtre, mais sans subictère. On ne palpe aucune adénopathie.

Le système circulatoire est normal et l'on mesure une tension artérielle humérale de 95/60 mm de Hg. Le tracé électrocardiographique est normal et la silhouette cardiaque ne montre à la radioscopie qu'une légère augmentation de volume du ventricule gauche.

Les poumons ne présentent rien de spécial, tant à l'examen clinique que radiologique.

Le malade est édenté. Sa langue, saburrale, est normalement papillée. L'abdomen est un peu ballonné et présente une induration épigastrique gauche nette. Le foie et la rate ne sont pas modifiés.

Plusieurs examens de selles montrent des traces de sang à la réaction de Meyer. L'étude de la sécrétion gastrique après repastest d'Ewald révèle la même anacidité libre que lors du premier séjour, avec une acidité totale de 0,73 gr. p. mille d'acide chlorydrique.

Au cours du transit baryté la région sous-angulaire de l'estomac ne se remplit pas, restant constamment effilée en position debout. La région antrale et la petite courbure sont rigides et irrégulières sur une grande surface. L'évacuation de l'estomac n'est pas perturbée. On remarque enfin un accolement de la partie distale du duodénum à la grande courbure gastrique.

Devant de telles images on pose le diagnostic de carcinome gastrique étendu, à forme probable de linite plastique.

L'examen du système nerveux ne montre que l'abolition des réflexes achilléens déjà notée sept ans auparavant.

La vitesse de sédimentation globulaire est modérément accélérée à 13 et 22 en 1 et 2 heures.

Le chiffre des protides totaux du sang est abaissé à 5,2 et même 4,6 gr. p. cent, de même que le fer sérique, à 70 gamma p. cent. L'icterus index est normal.

L'examen des urines ne présente rien de spécial.

Chez cet ancien biermérien en rupture de traitement, cachectique, pâle, atteint de cancer gastrique, hypoprotidémique par surcroît, nous nous attendions à une anémie catastrophique. Quel ne fut pas notre étonnement de dénombrer 4.400.000 globules rouges de morphologie absolument normale, avec une hémoglobine de 89 gr. p. cent, faisant un index colorimétrique de 1,01, chiffres contrôlés à plusieurs reprises.

La moelle sternale aussi est tout à fait normale et rien ne permet plus dès lors de poser un diagnostic de maladie de Biermer.

Et sept ans plus tôt pourtant ce diagnostic ne pouvait faire aucun doute.

Peu familiarisé avec le dosage de la vitamine B 12 sérique, nous avons soumis notre patient au test de Schilling à la vitamine B 12 marquée au cobalt radioactif (Co 60).

Dans un premier temps nous avons administré une dose orale de 0,5 millicuries de vitamine B 12 Co 60. En l'absence de facteur intrinsèque la vitamine marquée ne peut être résorbée et, deux heures plus tard, le compteur de Geiger ne décèle aucune radioactivité au niveau du foie. Une injection intra-veineuse de 1.000 gamma de vitamine B 12 ne fait apparaître aucune radioactivité non plus dans les urines. N'ayant pas les appareils voulus à notre disposition, nous n'avons pu tester l'activité radiologique des selles où la vitamine marquée a été éliminée.

Dans un second temps nous avons fait absorber simultanément à la prise orale de 0,5 millicuries de vitamine B 12 Co 60, 250 mgr. de facteur intrinsèque pur. Grâce à lui la résorption de la vitamine devient possible. Deux heures plus tard, le foie manifeste quelque radioactivité et une injection intra-veineuse de 1.000 gamma de vitamine B 12 permet de mobiliser la vitamine marquée, dont une partie s'élimine dans les urines, où nous en retrouvons 5,3 % au bout de 24 heures *.

* Cf. le tableau que nous empruntons à LASSERRE et BARBEZAT.

Cas	Ingestion de 0,5 mc. B 12 Co 60	Ingestion de 250 mgr. de facteur intrinsèque pur	Injection i. v. de 1000 gamma B 12	Fixation au niveau du foie	Elimination urinaire %,o
1	+	—	—	+	—
2	+	—	+	+	28
3	+	—	+	+	10
4	+	—	+	+	3
M.P.	1) +	—	+	—	0
	2) +	+	+	+	5,3

Remarquons que dans un essai intermédiaire, fait une semaine auparavant, nous avons utilisé une préparation de facteur intrinsèque mélangé à de la vitamine B 12 : la vitamine marquée au Cobalt n'avait alors pas été résorbée et l'on n'avait pu donc déceler la moindre radioactivité hépatique, ni urinaire.

Il est possible que dans ce cas, le facteur intrinsèque soit lié trop fortement à la vitamine B 12, et en proportion optimum, pour empêcher la fixation de la vitamine marquée, qui fait en quelque sorte cavalier seul.

Il importe donc d'utiliser du facteur intrinsèque pur pour éliminer toute cause d'erreur dans le test de Schilling.

Grâce à ce test, dûment contrôlé chez des sujets indemnes d'anémie pernicieuse, nous avons pu donc prouver chez notre patient la réalité d'une maladie de Biermer en rémission clinique, hématologique et médullaire complète depuis sept ans déjà.

La cachexie augmente rapidement et le patient décède à quel que temps de là.

L'autopsie confirme le diagnostic de linite plastique, accompagnée de péritonite et de pleurésie carcinomateuse et de métastases ganglionnaires mésentériques.

2. — C'est dans un hôpital de Budapest que l'on découvre chez M. W., en 1943, une anémie de Biermer, attestée par une formule sanguine typique et un médullogramme caractéristique. Cet ancien banquier est alors âgé de 64 ans. Il réagit très bien à l'administration d'extraits de foie et, se sentant parfaitement bien, il abandonne tout traitement en 1945.

En 1953 ce patient vient vivre en Suisse. Il porte allègrement ses 74 ans, jouissant d'un solide appétit et d'une santé qu'il estime excellente.

Mais depuis le début de l'année 1957 il perd ses forces et son appétit, tout particulièrement pour les viandes, et il se met à maigrir rapidement. Bientôt apparaissent des vomissements post-prandiaux parfois mêlés de caillots de sang. En février il entre à la Clinique Médicale de l'Hôpital Cantonal, présentant une intolérance gastrique quasi totale.

Il s'agit d'un homme de 78 ans, pesant 70 kg. pour une taille de 162 cm. Son teint est pâle, mais il n'y a pas de subictère. On ne palpe aucune adénopathie.

Le malade est édenté. La langue présente par place une dépapillation nette. L'abdomen est ballonné et diffusément douloureux à la pression. On palpe dans la peau de nombreux nodules de la taille d'une noisette à celle d'une mandarine, fermes et adhérents aux tissus voisins. En profondeur on a l'impression d'importantes bosselures dans toute la région épigastrique. Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume.

L'état précaire du patient ne nous permet pas d'examiner sa sécrétion gastrique après repas-test d'Ewald.

Les réactions du sang dans les selles sont fortement positives.

Au cours du séjour il apparaît un peu d'ascite que nous ponctionnons : le liquide est hémorragique et contient de nombreuses cellules d'aspect malin, isolées ou en petits groupes et parfois vacuolées.

Il n'est pas possible de faire un transit baryté car le malade vomit instantanément la bouillie de baryum.

L'examen du système circulatoire est normal. La tension artérielle humérale s'élève à 185/100 mm. de Hg. A la radioscopie on voit un petit déroulement aortique et une augmentation modérée du volume du ventricule gauche.

Les poumons sont normaux, tant à l'investigation clinique que radiologique.

L'examen du système nerveux est presque normal, mise à part une faible réaction des réflexes achilléens.

Le malade présente une augmentation de l'urée sanguine à 86 mgr p. cent. La protidémie n'est pas abaissée et les électrolytes restent normaux malgré les vomissements abondants. L'icterus index est de 3.

La vitesse de sédimentation globulaire s'élève à 68 et 102 en 1 et 2 heures.

Les tests de floculation sont négatifs.

Les urines contiennent des traces d'albumine et de nombreux globules rouges et cylindres granuleux.

Nous posons ici le diagnostic de carcinome gastrique survenant chez un ancien biermérien.

Comme dans le cas précédent, nous nous attendions à trouver une anémie hyperchrome sévère.

Or on compte 3.100.000 hématies par mm^3 avec une hémoglobine de 68 gr. p. cent, faisant un index colorimétrique de 1,04. La morphologie des globules rouges est normale à part une légère anisocytose. Le diamètre globulaire est de 7,5 microns.

Il y a 6500 globules blancs avec une petite déviation à gauche.

La moelle sternale montre une érythropoïèse en partie mégalo-blastique, dans une moelle riche en cellules. La myélopoïèse est normale, ainsi que les mégacaryocytes. Les plaquettes sanguines sont nombreuses.

Le seul signe d'une anémie de Biermer non traitée depuis 12 ans est donc chez notre malade une légère mégalo-blastose médullaire.

Le patient décède au bout de 15 jours, avant que nous ayons reçu la vitamine B 12 marquée au Cobalt radioactif : nous n'avons donc pas pu pratiquer chez lui le test de Schilling.

Néanmoins l'anamnèse est assez sûre pour que nous puissions affirmer la réalité de la maladie de Biermer, en rupture de traitement depuis 12 ans.

Comme dans le cas précédent, l'autopsie montre la présence d'une linite plastique avec péritonite carcinomateuse et métastases hépatiques et splénique.

PROBLEME DES REMISSIONS PROLONGEES

Sous l'effet du traitement aux extraits de foie ou à la vitamine B 12 l'anémie de Biermer a cessé d'être pernicieuse. Pour autant en effet que le malade continue à se traiter régulièrement une fois la rémission obtenue, il peut vivre des années avec une formule sanguine normale et sans présenter le moindre trouble.

Mais qu'il vienne à interrompre son traitement et il ne tardera pas à voir réapparaître les signes cliniques et hématologiques de son anémie.

La plupart du temps la rechute survient dans les mois qui suivent l'arrêt de la thérapeutique.

Sur 54 malades SCHWARTZ et LEGERE observent une reprise de l'affection dans les six premiers mois dans 33 p. cent des cas et dans 36 p. cent encore au cours des six mois suivants. En un an donc près de $\frac{3}{4}$ de leurs patients ont déjà rechuté. Lors de la deuxième année ils notent une récurrence dans 24 p. cent des cas et dans 5. p. cent durant la troisième. Seuls 2 p. cent présentent une rémission plus longue.

Dans leurs 15 cas, STRAUSS et POHLE voient 12 récurrences avant la fin de la première année. Trois malades seulement ont une rémission prolongée de 19 à 27 mois après l'interruption des extraits de foie.

En fait les rémissions mêmes sont souvent plus apparentes que réelles comme l'a montré BESANÇON. Chez plusieurs biermériens en rupture de traitement depuis un à six ans il note en effet une augmentation manifeste du diamètre des hématies.

Bien plus, WOLFF et BESANÇON ont pu montrer chez deux biermériens apparemment guéris que la teneur en vitamine B 12 de leur muqueuse gastrique était très anormalement basse. Alors que la moyenne est de 122 milligramma par gramme de muqueuse, prélevée par biopsie gastrique au cours d'une gastroscopie, ils n'ont trouvé que 10 milligramma chez un patient en rupture de traitement depuis quatre ans, et 13 milligramma chez un autre qui avait cessé les extraits de foie six mois auparavant.

Les dosages sériques de vitamine B 12 viennent corroborer leurs observations. Le sang contient normalement 300 milligramma environ de vitamine B 12 par litre. Or, chez six patients en rupture de traitement depuis deux ans et demi à six ans, ils ne trouvent que 0 à 50 milligramma. Et pourtant dans ces cas la rémission paraissait totale.

Les travaux de WOLFF et BESANÇON montrent que l'on doit être très prudent dans l'appréciation des rémissions prolongées de maladie de Biermer.

Il n'en reste pas moins qu'il en existe des exemples frappants dans la littérature. Il est vrai que dans les cas rapportés, on n'avait pas pratiqué les dosages raffinés des auteurs français. Il s'agit néanmoins de malades bien étudiés et en rémission au moins clinique et hématologique.

C'est à SCHWARTZ et LEGERE que nous empruntons le tableau des rémissions de plus de dix ans.

<i>Auteur</i>	<i>Année de publication</i>	<i>Durée de la rémission en années</i>
Freud.	1908	11
Mc Phedron	1910	17
Stockton	1919	12
von Willebrand	1922	10
Speidel	1924	14
Swan	1925	14-16
Nothmann	1929	14
Strandell	1929	16 ½
Weber	1932	15
Jenks	1943	15

Chez notre premier patient, non traité depuis sept ans, la rémission est clinique, sanguine et médullaire et chez le second on relève tout au plus une légère mégaloblastose médullaire 12 ans après la cessation du traitement.

Il est légitime de chercher une relation entre l'intensité du traitement appliqué et la durée des rémissions.

On peut se demander en effet si elle n'est pas peut-être proportionnelle aux doses d'extraits de foie ou de vitamine B 12 administrées, ce qui prouverait que l'organisme est capable de stocker les produits dont il a besoin pour son hémopoïèse.

Pour élucider ce problème, STRAUSS et POHLE ont choisi 15 biernériens régulièrement traités par une dose fixe d'extrait de foie, injectée une fois par mois depuis en moyenne trois ans.

Moins d'un an après l'interruption du traitement, 12 malades rechutent : ils leur donnent alors des doses beaucoup plus considérables qu'auparavant pendant une semaine, puis cessent à nouveau la thérapeutique en les contrôlant chaque mois. Malgré les doses de charge administrées, les rechutes surviennent dans le même laps de temps que précédemment. Les auteurs en concluent que l'organisme est incapable de stocker pour une durée prolongée les corps nécessaires à son hémopoïèse.

SCHWARTZ et LEGERE se sont demandé s'il existait des facteurs de sexe, d'âge, ou de race déterminant la durée des rémissions de l'anémie de Biermer. Leur étude de 54 cas ne leur permet pas de mettre en évidence un tel facteur.

Il faut conclure à une prédisposition purement individuelle à une plus ou moins longue rémission, dont rien pour l'instant ne nous permet de prévoir la durée chez un individu donné.

Tel malade aura besoin d'une injection mensuelle d'extrait de foie, tel autre pourra se contenter d'un traitement plus espacé.

Mais, à de rares exceptions près, tous doivent être régulièrement traités sous peine de rechuter dans un délai en général court.

C'est la conclusion des travaux sur la durée des rémissions de l'anémie pernicieuse.

DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE BIERMER EN PERIODE DE REMISSION

Jusqu'à ces dernières années, il était souvent impossible de faire un diagnostic de certitude d'anémie pernicieuse en période de rémission et, ce qui est plus grave, de le poser lorsqu'une thérapeutique aux extraits de foie ou à la vitamine B 12 avait été appliquée sans que la maladie de Biermer ait été confirmée par des examens précis.

I. Taux sérique de la vitamine B 12

C'est à la découverte de la vitamine B 12 que l'on doit les récents progrès du diagnostic de l'anémie pernicieuse.

En 1947, SHORB mettait en évidence deux facteurs inconnus, nécessaires à la croissance du *Lactobacillus Lactis*. L'un se trouve dans le jus de tomate et paraît sans action sur la maladie de Biermer, alors que le second, dont les extraits de foie sont riches, montre une grande efficacité chez les biermériens.

Un an plus tard, RICKES et collaborateurs réussissaient à partir d'extraits de foie, à obtenir sous forme cristalline le corps découvert par SHORB. Il lui fut donné le nom de vitamine B 12 et SHORB en prouva l'identité avec son « second facteur », par des essais biologiques sur les cultures de *Lactobacillus Lactis*.

WEST le premier montra en avril 1948 chez trois biermériens la haute activité hémopoïétique de très petites doses (de 3 à 150 gamma) de vitamine B 12.

Malheureusement les dosages sériques de cette vitamine restent encore délicats.

MOLLIN et ROSS les pratiquent par l'étude de son influence sur la croissance d'un protozoaire, l'*Euglena Gracilis*.

Cette méthode cependant n'est pas rigoureusement spécifique,

puisque d'autres substances, inefficaces dans l'anémie pernicieuse, peuvent agir sur les cultures de ce microorganisme.

D'autre part on ne peut obtenir de résultats avant une semaine environ.

Elle est néanmoins suffisamment précise pour autoriser les auteurs à fixer le taux sérique normal moyen de vitamine B 12 à 320 milligamma par cc.

Chez les biermériens non traités le taux moyen est inférieur à 40 milligamma par cc.

Reprenant les expériences de ROSENTHAL et SARETT, et celles d'UNGLAUB et collaborateurs, GIRDWOOD mit au point, non sans de nombreux tâtonnements, une méthode microbiologique de dosage de vitamine B 12 par l'étude de la croissance du *Lactobacillus Leishmanii*.

Cette méthode a le grand avantage d'être plus rapide : en effet, le dosage peut être effectué en 24 heures environ.

Les résultats en sont comparables à ceux de MOLLIN et ROSS, puisque GIRDWOOD a mesuré dans 36 cas de rechute d'anémie pernicieuse, 11 fois un taux sérique de moins de 50 milligamma par cc., 23 fois une moyenne de 95 milligamma et 2 fois seulement un taux de plus de 130.

Quelle que soit la méthode utilisée, on voit qu'elle donne des renseignements précieux sur le défaut d'absorption de la vitamine B 12. Elle est donc d'un intérêt considérable dans le diagnostic d'anémie pernicieuse.

Elle n'est cependant pas absolument spécifique de cette affection : en effet, dans d'autres types d'anémie hyperchrome on observe un taux sérique anormalement bas de vitamine B 12. Dans une stéatorrhée idiopathique GIRDWOOD a trouvé moins de 130 milligamma par cc., de même que dans une anémie après gastrectomie partielle.

ALBAHARY estime néanmoins que c'est bien dans l'anémie pernicieuse que la carence en vitamine B 12 est la plus importante.

Nous avons rappelé plus haut que BESANÇON a trouvé des taux sériques de vitamine B 12 très abaissés dans des cas de maladie de Biermer en rémission depuis plusieurs années.

Nous pouvons donc dire que ces dosages sont un précieux apport dans le diagnostic de l'anémie pernicieuse, même en période de rémission.

Ils ne sont d'aucun intérêt en revanche dans les cas traités, car une seule injection de vitamine B 12 en relève le taux sérique quasi jusqu'à la normale.

II. Vitamine B 12 radioactive

La vitamine B 12 peut être obtenue par l'action fermentaire du *Streptomyces Griseus* sur des extraits de foie.

CHAIET, ROSENBLUM et WOODBURY découvrirent que l'adjonction de cobalt radioactif augmentait sensiblement la libération de vitamine B 12 dans le bouillon de culture. Ils s'efforcèrent dès lors d'obtenir une vitamine B 12 radioactive : c'est en 1950 qu'ils y arrivèrent pour la première fois et purent isoler ce corps sous forme cristallisée, « marqué » au cobalt radioactif : la vitamine B 12 Co 60.

Cette découverte allait avoir des conséquences capitales pour l'étude de l'anémie pernicieuse en permettant le diagnostic irréfutable, même en période de rémission ou en cours de traitement.

Elle devait en outre apporter la preuve définitive de l'existence du facteur intrinsèque, rendant ainsi possible le diagnostic différentiel des autres anémies hyperchromes.

Utilisant un compteur de Geiger à scintillation WELCH, SCHARF, HEINLE et MEACHAM montrèrent en 1952 que la vitamine B 12 Co 60 administrée par voie orale à des biermériens est éliminée dans une proportion de 70 à 95 p. cent dans les selles. Tandis que l'ingestion simultanée de facteur intrinsèque réduit l'élimination fécale de la vitamine à 5 à 30 p. cent de la dose absorbée.

L'année suivante, MEYER note chez 7 sujets normaux une élimination fécale de 12 à 59 p. cent en 3 à 9 jours de vitamine B 12 Co 60 ingérée tandis qu'il en retrouve 90 à 100 p. cent chez 3 biermériens en période de rémission.

CALLENDER et collaborateurs devaient confirmer plus tard ces observations chez 10 sujets non anémiques et chez 13 patients atteints de maladie de Biermer.

La détection de la radioactivité fécale cependant exige un appareillage compliqué qui rend cette méthode peu pratique.

III. Test de Schilling

SCHILLING mit au point en 1954 un test tout aussi précis mais d'un usage plus simple puisqu'il ne nécessite qu'un compteur de Geiger habituel.

Il s'appuya sur les travaux de GLASS et collaborateurs qui montrèrent que chez le sujet normal la vitamine B 12 Co 60 ingérée passe dans le foie où l'on peut la détecter. Tandis que chez le biermérien

ce passage n'a lieu que si l'on administre en même temps une certaine dose de facteur intrinsèque.

CONLEY et collaborateurs, ainsi que MOLLIN et ROSS, avaient prouvé que l'injection de 1.000 gamma de vitamine B 12 chez un individu auquel on avait injecté auparavant la vitamine « marquée » en augmentait considérablement l'excrétion urinaire.

Combinant ces deux types d'expérience, SCHILLING administre 1 à 5 gamma de vitamine B 12 Co 60 par voie orale. Grâce au facteur intrinsèque la vitamine est résorbée et s'accumule dans le foie dont on teste la radioactivité.

Deux heures après l'ingestion, il injecte par voie intraveineuse 1.000 gamma de vitamine B 12 : une partie de la vitamine « marquée » est alors « mobilisée » et éliminée dans les urines dont on mesure la radioactivité de 24 heures.

Chez l'individu normal un certain pourcentage de vitamine B 12 Co 60 peut être détecté dans les urines, alors que celles du biermérien ne manifestent aucune radioactivité.

Dans un deuxième temps on fait absorber simultanément à la prise orale de B 12 Co 60, 250 mgr. de facteur intrinsèque pur. Grâce à lui la résorption de la vitamine est dès lors possible. Deux heures plus tard on injecte par voie intramusculaire 1.000 gamma de B 12 et l'on mesure la radioactivité des urines de 24 heures.

On peut ainsi prouver la présence ou l'absence du facteur intrinsèque et poser le diagnostic de certitude de Biermer, même en période de rémission ou lorsqu'un traitement intempestif a été commencé sans que le diagnostic ait été précisé.

Bien plus, le test de Schilling permet de distinguer la maladie de Biermer des autres anémies mégaloblastiques.

Plusieurs malades atteints de sprue ont subi ce test : chez eux l'administration de facteur intrinsèque n'a pas permis la résorption de la vitamine B 12 Co 60 car les lésions du tube digestif, et peut-être l'accumulation de mucus, empêchent tout passage de la vitamine malgré la présence du facteur intrinsèque.

RABINER et collaborateurs ont perfectionné le test de Schilling en se basant sur le fait que l'excrétion urinaire de la vitamine B 12 Co 60 se poursuit le deuxième, voire le troisième jour.

Ils ont donc mis au point un test plus complet que le précédent. Le premier jour, recueil des urines de 24 heures pour contrôle de leur radioactivité éventuelle.

Le deuxième jour, absorption de 2 gamma de vitamine B 12 Co 60, contenant environ 0,5 millicuries de cobalt radioactif.

Puis injection intramusculaire de 1.000 gamma de B 12.

Le troisième jour, nouvelle injection de 1.000 gamma de B 12.

Le quatrième jour, absorption de 2 gamma de B 12 Co 60 et dernière injection de 1.000 gamma de B 12, avec ingestion de facteur intrinsèque.

Au cours de toute l'épreuve, les urines de 24 heures sont soigneusement recueillies et leur radioactivité testée au compteur de Geiger.

RABINER et collaborateurs ont examiné ainsi 24 sujets normaux et 36 biermériens.

Dans les cas normaux, la moyenne d'excrétion urinaire de la vitamine B 12 Co 60 est de 13,3 p. cent alors qu'elle est de 0,85 p. cent en moyenne chez les biermériens.

33 de leurs malades reçoivent du facteur intrinsèque : chez 26 d'entre eux le taux d'excrétion de vitamine B 12 « marquée » atteint alors la normale, tandis que chez 5 il lui reste un peu inférieur et ne se modifie pas dans 2 cas.

DOSCHERHOLMEN et HAGEN ont obtenu des résultats comparables en testant la radioactivité du sang, après administration de vitamine B 12 Co 60.

Dans les cas d'insuffisance rénale le test de Schilling est utilisable, mais il convient de mesurer la radioactivité urinaire plusieurs jours de suite car l'élimination de la vitamine « marquée » peut être notablement retardée, ainsi que l'ont montré BULL et collaborateurs.

Récemment enfin Mc INTIRE et collaborateurs ont montré que l'ingestion d'une dose de 0,5 gamma de vitamine B 12 Co 60 donne des résultats plus précis qu'avec la dose de 5 gamma préconisée par SCHILLING : en effet, dans le test classique une trop grande partie de la vitamine ingérée peut être éliminée physiologiquement dans les selles, ce qui fausse les résultats de l'expérience. Alors qu'avec une dose de 0,5 gamma cette excrétion fécale est infiniment réduite.

On s'est demandé si le cobalt 60, qui a une demi-vie de 5 ans environ, ne pouvait pas causer à longue échéance des accidents toxiques, ce qui a engagé BRADLEY et collaborateurs à utiliser le Co 58 dont la demi-vie n'est que de 72 jours.

En fait, l'anémie pernicieuse est une affection de l'adulte et nous ne pensons pas que la radioactivité du Co 60 soit bien à craindre chez les patients relativement âgés auxquels le test de Schilling est appliqué. Il convient cependant jusqu'à plus ample informé d'éviter cet examen chez les sujets jeunes.

CONCLUSIONS

Devant les rémissions prolongées de l'anémie pernicieuse on en est arrivé à se poser la question de la légitimité du traitement suivi des biermériens.

Or, la littérature médicale indique catégoriquement que ces rémissions demeurent exceptionnelles. Dans la grande majorité des cas, en effet, l'anémie récidive dans l'année déjà de l'interruption du traitement.

Bien plus, les dosages sanguins de la vitamine B 12 montrent que le foie n'est pas capable d'accumuler plus d'une certaine quantité de principe anti-pernicieux, dont le surplus est rapidement éliminé dans les urines.

Grâce aux travaux de STRAUSS et POHLE on peut fixer à une à quatre semaines l'intervalle le meilleur entre les injections d'extraits de foie ou de vitamine B 12, dont on sait que l'organisme a besoin d'un gamma par jour pour maintenir une hémopoïèse normale.

Selon l'expression de BESANÇON, les biermériens en rupture de traitement « vivent au jour le jour, sans aucune réserve, incapables d'absorber davantage qu'une quantité misérable de vitamine B 12, immédiatement requise pour la consommation de l'organisme, sans pouvoir reconstituer le moindre stock ».

On voit donc à quel point il est essentiel de ne pas abandonner le biermérien à son sort, faute de quoi il a toutes les chances de rechuter au bout de peu de mois.

Mais que survienne malgré tout une rémission prolongée et il peut devenir alors délicat d'affirmer le diagnostic d'anémie pernicieuse.

Nous avons montré qu'aujourd'hui cette difficulté a été supprimée grâce aux dosages sanguins microbiologiques de la vitamine B 12 qui, chez le biermérien apparemment « guéri » révèlent des taux très anormalement bas.

Ces dosages sont malheureusement compliqués et d'un usage peu courant. En outre, ils ne permettent pas de poser un diagnostic de maladie de Biermer chez un anémique malencontreusement traité aux extraits de foie, avant que l'affection n'ait été précisée.

La découverte de la vitamine B 12 rendue radioactive par le cobalt 60 a supprimé cet écueil.

Aujourd'hui, en effet, le test d'excrétion urinaire de vitamine B 12 Co 60, mis au point par SCHILLING, permet de prouver irréc-

futablement la présence ou l'absence de facteur intrinsèque, même en période de rémission, ou lors d'un traitement spécifique intempestif d'une anémie mégaloblastique non précisée.

Bien plus, on peut distinguer grâce à ce test la maladie de Biermer des autres anémies hyperchromes, telles que celle de la sprue ou d'une stéatorrhée pancréatique.

La découverte de la vitamine B 12 Co 60 constitue donc une étape importante de la connaissance de l'anémie pernicieuse.

C'est pourquoi il nous a paru intéressant d'étudier en détail ce problème dans notre travail et d'apporter un cas particulièrement démonstratif d'une rémission de 7 ans de maladie de Biermer dont le diagnostic put être posé irréfutablement par le test de Schilling.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBAHARY C. — *Avitaminose B 12, anémie de Biermer et autres anémies mégaloblastiques*. Concours méd. 78, 3719-3723, 1er sept. 1956.
2. BESANÇON F. — *L'avenir lointain des biermériens guéris*. Sem. Hôp. Paris. 31, 2103-2107, 14 juin 1955.
3. BICKEL G., DELLA SANTA R. et ODIER J. — *Anémie progressive pernicieuse traitée par la vitamine B 12*. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris. 65, 498-503, 1er avril 1949.
4. BRADLEY J. E., SMITH E. L., BAKER S. J. et MOLLIN D. L. — *Use of radioactive isotope of cobalt Co 58 for preparation of labelled vitamine B 12*. Lancet 2, 478-477. 4 sept. 1954.
5. BULL F. E., CAMPBELL D. C. et OWEN C. A. J. — *Evaluation of intrinsic factor in pernicious anemia by means of cobalt 60 vitamin B 12*. Federat. Proceed. Baltimore. 15, 490-491, mars 1953.
6. CALLENDER S. J., TURNBULL A. et WAKISAKA G. — *Estimation of intrinsic factor of Castle by use of radioactive vitamin B 12*. Brit. Med. J. 1, 10-13, 2 janv. 1954.
7. CASTLE W. B. — *Aethiological relationship of achylia gastrica to pernicious anemia*. Proc. Roy. Soc. Med. 22, 58-60, juill. 1929.
8. CASTLE W. B. — *Contents of normal human stomach recovered after ingestion of beef muscle*. Amer. J. med. Sci. 178, 748-764, déc. 1929.
9. CASTLE W. B. et TOWNSEND W. C. — *Observations on etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia: effect of administration to patients with pernicious anemia of beef muscle after inoculation with normal human gastric juice*. Amer. J. med. Sci. 178, 764-777, déc. 1929.

10. CASTLE W. B., TOWNSEND W. C. et HEATH C. W. — *Further observations on aetiological relationship of achylia gastrica to pernicious anemia.* Lancet I, 1062-1063, 17 mai 1930.
11. CHAIET L., ROSENBLUM C. et WOODBURY D. T. — *Biosynthesis of radioactive vitamin B 12 containing cobalt 60.* Science 111, 601-602, 2 juin 1950.
12. CHOW B. F., LANG C. A., DAVIS R., CONLEY C. L. et ELLIOTT C. E. — *The appearance of vitamin B 12 activity in urine after oral and intramuscular administration to man.* Bull. Johns Hopk. Hosp. 87, 156-163, août 1950.
13. CONLEY C. L., LOCKARD C. et KREVANS J. R. — *New developments in the diagnosis and treatment of pernicious anemia.* Ann. intern. Med. 43, 758-766, oct. 1955.
14. DANOPOULOS E., MARATOS K., ANGELOPOULOS B. et KAT-SAS G. — *Unsere zehnjährige Erfahrung in Bezug auf die Blutkrankheiten in Griechenland.* Med. Klin. 46, 1530-1534, 14 nov. 1952.
15. DOSCHERHOLMEN A. et HAGEN P. S. — *Radioactive vitamin B 12 absorption studies : results of direct measurement of radioactivity in the blood.* J. clin. Invest. 35, 699, juin 1956.
16. GIRDWOOD R. H. — *Some aspects of metabolism of anti-megaloblastic substances in man.* Blood 8, 462-485, mai 1953.
17. GIRDWOOD R. H. — *Rapid estimation of serum vitamin B 12 level by microbiological method.* Brit. Med. J. 2, 954-956, 23 oct. 1954.
18. GLASS C. B. J., BOYD L. J., GELLIN G. A. et STEPHANSON L. — *Uptake of radioactive vitamin B 12 by liver in humans : test for sic factor activity.* Arch. Biochem. 51, 251-257, juill. 1954.
19. LASSERRE R. et BARBEZAT C. — *Rémission de 7 ans d'une anémie pernicieuse prouvée par le test à la vitamine B 12 radioactive.* Rev. méd. Suisse rom. 77, 567-573, juill. 1957.
20. Mc INTIRE P. A., SACHS M. V., KREVANS J. R. et CONLEY C. L. — *Pathogenesis and treatment of macrocytic anemia.* Arch. Int. Med. 96, 541-549, nov. 1956.
21. MEYER L. M. — *Oral administration of Co 60 vitamin B 12 in pernicious anemia.* Proc. Soc. exp. Biol. & Med. (N. Y.) 82, 490-491, mars 1953.
22. MINOT G. R. et MURPHY W. P. — *Treatment of pernicious anemia by special diet.* J. Amer. Med. Ass. 87, 470-476, 14 août 1926.
23. MOLLIN D. L. et ROSS G. I. M. — *Vitamin B 12 concentrations of serum and urine in first 72 hours after intramuscular injection of vitamin.* J. clin. Path. 6, 54-61, févr. 1953.
24. MOLLIN D. L., et ROSS G. I. M. — *Serum vitamin B 12 concentrations of patients with megaloblastic anemia after treatment with vitamin B 12, folic acid or folinic acid.* Brit. Med. J. 2, 640-645, 19 sept. 1953.
25. MURPHY W. P. — *Twenty-five year's experience in treatment of pernicious anemia.* J. Amer. Med. Ass. 149, 907-912, 5 juill. 1952.

26. RABINER S. F., LICHTMAN H. C., MESSITE J., WATSON R. I., GINSBERG V., ELLENBOLEN L. et WILLIAMS W. L. — *The urinary excretion test in the diagnosis of addisonian pernicious anemia*. Ann. Int. Med. 44, 437-445, mars 1956.
27. RICKES E. L., BRINK N. G., KONENSAY F. R., WOOD T. R. et FOLKERSK. — *Crystalline vitamin B 12*. Science 107, 396-397, 16 avril 1948.
28. ROSENTHAL H. L. et SARETT H. P. — *Determination of vitamin B 12 activity in human serum*. J. biol. Chem. 199, 433-442, nov. 1952.
29. SCHEID H. E. et SCHWEIGERT B. S. — *Vitamin B 12 content of organ meats*. J. Nutr. 53, 419-427, juill. 1954.
30. SCHILLING R. F. — *Recent studies of intrinsic factor and the utilisation of radioactive vitamin B 12*. Federat. Proceed, Baltimore 13, 769-775, sept. 1954.
31. SCHWARTZ S. O. et LEGERE H. — *Relapses in pernicious anemia*. J. Amer. Med. Ass. 124, 637-639, 4 mars 1944.
32. SHORB M. S. — *Unidentified growth factors for Lactobacillus Lactis in refined liver extracts*. J. biol. Chem. 169, 456-457, juill. 1947.
33. SHORB M. S. — *Activity of vitamin B 12 for the growth of Lactobacillus Lactis*. Science 107, 397-398, 16 avril 1948.
34. SMITH E. L. — *Purification of anti-pernicious anemia factors from liver*. Nature (Lond.) 161, 638-639, 24 avril 1948.
35. STRAUSS M. B. et POHLE F. J. — *Duration of remission in pernicious anemia with liver therapy : efficacy of massive doses administered at one time*. J. Amer. Med. Ass. 114, 1318-1320, avril 1940.
36. UNGLAUB W. G., ROSENTHAL H. L. et GOLDSMITH G. A. — *Studies of vitamin B 12 in serum and urine following oral and parenteral administration*. J. Lab. clin. Med. 43, 143-150, janv. 1954.
37. WELCH A. D., SCHARF V., HEINLE R. W. et MEACHAM G. C. — *Assay for intrinsic factor in patients with pernicious anemia in remission given radioactive vitamin B 12*. Federat. Proceed, Baltimore 11, 308-309, mars 1952.
38. WEST R. — *Activity of vitamin B 12 in addisonian pernicious anemia*. Science 107, 398, 16 avr. 1948.
39. WHIPPLE G. H. et ROBSCHUIT-ROBBINS F. S. — *Blood regeneration in severe anemia : favorable influence of liver, heart and skeletal muscle in diet*. Amer. J. Physiol. 72, 408-418, mai 1925.
40. WOLFF R. et BESANÇON F. — *L'avitaminose B 12 dans l'anémie perniciuse*. Sem. Hôp. Paris 31, 2098-2103, 14 juin 1955.

